

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. März 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/018496 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C03C 3/076,
3/095, 12/00, 4/00, 3/11, 3/062

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09220

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. August 2002 (17.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 41 116.2 22. August 2001 (22.08.2001) DE
101 56 577.1 20. November 2001 (20.11.2001) DE
102 13 630.0 27. März 2002 (27.03.2002) DE
102 13 632.7 27. März 2002 (27.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
AU, GB, IE, IL, IN, JP, KE, KP, KR, NZ, SG, TZ, UG,
ZA, ZM): SCHOTT GLAS [DE/DE]; Hattenbergstrasse
10, 55122 Mainz (DE).

(71) Anmelder (nur für AU, BB, BF, BJ, BZ, CF, CG, CI, CM,
GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GW, IE, IL, IN, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, MG, ML, MN, MR, MW,
MZ, NE, NZ, SD, SG, SL, SN, SZ, TD, TG, TT, TZ, UG,
VN, ZA, ZM, ZW): CARL-ZEISS-STIFTUNG trading as
SCHOTT GLAS [DE/DE]; Hattenbergerstrasse 10, 55122
Mainz (DE).

(71) Anmelder (nur für BB, BF, BJ, BZ, CF, CG, CI, CM, GA,
GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GW, JP, KE, KG, KZ, LC,
LK, LR, LS, MG, ML, MN, MR, MW, MZ, NE, SD, SL, SN,
SZ, TD, TG, TT, TZ, UG, VN, ZM, ZW): CARL-ZEISS-
STIFTUNG [DE/DE]; 89518 Heidenheim (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FECHNER, Jörg, Hin-
rich [DE/DE]; Hindenburgstrasse 43, 55118 Mainz (DE).
ZIMMER, José [DE/DE]; Ringgasse 29, 55218 Ingelheim
(DE).

(74) Anwalt: WEITZEL & PARTNER; Friedenstrasse 10,
89522 Heidenheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ANTIMICROBIAL, ANTI-INFLAMMATORY, WOUND-HEALING GLASS POWDER AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: ANTIMIKROBIELLES, ENTZÜNDUNGSHEMMENDES, WUNDHEILENDES GLASPULVER UND DES-
SEN VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to an anti-inflammatory, wound-healing glass powder, whereby the glass of the glass powder
comprises the following components: 20-80 wt. % SiO₂, 0-40 wt. % Na₂O, 0-40 wt. % K₂O, 0-40 wt. % Li₂O, 0-40 wt. % CaO,
0-40 wt. % MgO, 0-40 wt. % Al₂O₃, 0-1 wt. % P₂O₅, 0-40 wt. % B₂O₃ and 0-10 wt. % ZnO.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver, wobei das Glas
des Glaspulvers die nachfolgenden Komponenten umfasst: 20-80 Gew.-% SiO₂, 0-40 Gew.-% Na₂O, 0-40 Gew.-% K₂O, 0-40 Gew.-%
Li₂O, 0-40 Gew.-% CaO, 0-40 Gew.-% MgO, 0-40 Gew.-% Al₂O₃, 0-1 Gew.-% P₂O₅, 0-40 Gew.-% B₂O₃, 0-10 Gew.-% ZnO.



WO 03/018496 A1

Antimikrobielles, entzündungshemmendes, wundheilendes Glaspulver
und dessen Verwendung

Die Erfindung betrifft ein antimikrobielles, entzündungshemmendes, wundheilendes Glaspulver.

Entzündungshemmende wundheilende Gläser sind aus nachfolgenden Schriften bekannt geworden:

US 5,834,008

WO 0015167

WO 0066086

Die entzündungshemmenden und wundheilenden Gläser oder Glaspulver aus derartigen Gläsern umfassen gemäß dem Stand der Technik sämtlich bioaktive Gläser.

Bei den aus den obengenannten Schriften bekannten bioaktiven Gläsern mit entzündungshemmender Wirkung weist das bioaktive Glas einen signifikanten Phosphoranteil > 1 Gew.% auf.

Die wesentlichen Eigenschaften von bioaktivem Glas sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in der US-A 5,074,916 beschrieben. Danach unterscheidet sich bioaktives Glas von herkömmlichen Kalk-Natrium-Silicat-Gläsern dadurch, daß es lebendes Gewebe bindet.

Bioaktives Glas bezeichnet ein Glas, das eine feste Bindung mit Körpergewebe eingeht, wobei eine Hydroxyl-Apatitschicht ausgebildet wird.

Nachteilig an den bioaktiven Gläsern ist der hohe Phosphoranteil, der beim Erschmelzen der Gläser zu Fertigungsproblemen führt.

Des weiteren sind die bioaktiven Gläser aufgrund ihrer niedrigen hydrolytischen Beständigkeit nur sehr beschränkt für eine Mahlung in wäßrigen Medien geeignet.

Die Aufgabe der Erfindung ist somit, ein entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver bereitzustellen, das gegenüber den bioaktiven Gläsern oder Glaspulvern aus derartigen Gläsern einfacher herzustellen, toxikologisch unbedenklich sowie umweltfreundlich ist.

Unter einem Glaspulver wird ein Pulver umfassend eine Vielzahl von Glaspartikeln beliebiger Form, worunter auch Glasfasern fallen verstanden, beispielsweise eine Glaskugel mit Partikelgröße $< 1\text{ mm}$ bevorzugt $< 500\mu\text{m}$ oder eine Glasfaser mit einem Durchmesser von $< 1\text{ mm}$ bevorzugt $< 500\mu\text{m}$.

Des weiteren sollen die Glaspulver Glaszusammensetzung umfassen, die gegenüber Hautreizungen, Hautirritationen, akuten sowie chronischen Wunden bzw. Entzündungen eine hautberuhigende, entzündungshemmende und wundheilende Wirkung zeigen, im Kontakt mit dem Menschen jedoch toxikologisch unbedenklich und insbesondere auch zum Verzehr geeignet sein.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver gemäß einem der Ansprüche 1, 4 oder 7 gelöst. Bevorzugt kann das Glas des Glaspulvers 20 – 80 Gew.-% SiO_2 , 0 – 40 Gew.-% Na_2O , 0 – 40 Gew.-% K_2O , 0 – 40 Gew.-% Li_2O , 0 – 40 Gew.-% CaO , 0 – 40 Gew.-% MgO , 0 – 40 Gew.-% Al_2O_3 , 0 – 1 Gew.-% P_2O_5 , 0 – 40 Gew.-% B_2O_3 umfasst. Bevorzugt kann das Glas auch 0 – 30 Gew.-% XF_y , wobei X Li, Na, K, Be, Mg, Ca sein kann und $y = 1$ oder $y = 2$ ist, enthalten, und/oder 0 – 10 Gew.-% XJ_y , wobei X Li, Na, K, Be, Mg, Ca sein kann und $y = 1$ oder $y = 2$ ist. Bevorzugt beträgt die Summe $\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} + \text{Li}_2\text{O} + \text{CaO} + \text{MgO}$ 15 bis 80 Gew.-%. Besonders bevorzugt beträgt die Summe $\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} + \text{Li}_2\text{O}$ 5 bis 50 Gew.-%. Alternativ hierzu kann die Summe $+ \text{CaO} + \text{MgO}$ 5 bis 50 Gew.-% betragen.

Das erfindungsgemäße Glaspulver kann in großtechnischen Maßstab mit Standardverfahren hergestellt werden, da die Glaszusammensetzung im großtechnischen Maßstab erschmolzen werden kann.

Die Glaspulver gemäß der Erfindung können Produkten zugesetzt werden. Aufgrund ihrer hydrolytischen Beständigkeit können die Glaszusammensetzungen auch in wäßrigen Mahlmedien zu Glaspulvern gemahlen werden.

Zusätzlich zur entzündungshemmenden Wirkung weisen die Glaspulver auch noch antimikrobielle Eigenschaften auf.

Die Gläser, die zu Glaspulvern gemahlen werden, können sehr rein hergestellt werden. Die Glaspulver sind dann toxikologisch unbedenklich sowie zum Verzehr geeignet. Die Belastung durch Schwermetalle ist gering. So beträgt die Maximalkonzentration im Bereich kosmetischer Produkte vorzugsweise für Pb < 20 ppm, Cd < 5 ppm, As < 5 ppm, Sb < 10 ppm, Hg < 1 ppm, Ni < 10 ppm.

Durch die zusätzliche antimikrobielle Wirkung kann eine Konservierung von Produkten selbst erzielt oder eine antimikrobielle Wirkung nach außen erreicht werden. Anwendungsbereiche hierfür sind zum Beispiel kosmetische Produkte, Deoprodukte, Lebensmittel, Farben, Lacke, Putze, Papierhygieneprodukte, Medizinprodukte und Reiniger.

Für bestimmte Anwendungsfelder sind bewußt zugesetzte Mengen an Schwermetallen wie zum Beispiel Ag, Cu, Zn zur Erzielung eines synergistisch verstärkten antimikrobiellen und entzündungshemmenden Effektes vorteilhaft.

Im kosmetischen Bereich spielen Hautirritationen eine wesentliche Rolle. Daher ist es vorteilhaft, wenn das entzündungshemmende und wundheilende Glaspulver besonders hautfreundlich ist.

Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Glaspulvers ist dass es ein Glas umfasst, das aufgrund des Schmelz- und Heißformgebungsverhaltens geeignet ist, um in entsprechenden großtechnischen Anlagen hergestellt zu werden.

Da die Prozeßtemperaturen bzw. die Viskosität des Glases niedrig ist, können kostengünstige Werkstoffe bei Schmelze und Heißformgebung eingesetzt werden.

Neben der Herstellung über ein Schmelzverfahren sind auch alternative Herstellungsverfahren über die Sol-Gel- oder Reaktionssinter-Route denkbar.

Überraschenderweise ergibt sich bei den erfindungsgemäßen Glaspulvern umfassend die angegebenen Glaszusammensetzung eine entzündungshemmende und wundheilende Wirkung die extrem stark sein kann. Je geringer die mittlere Partikelgröße des Glaspulvers, desto höher ist die entzündungshemmende und wundheilende Wirkung wegen der Erhöhung der reaktiven Oberfläche des Glases.

Überraschenderweise wird diese entzündungshemmende und wundheilende Eigenschaft auch bei Glaspulvern umfassend Gläser gefunden, die als Halbzeug eine relativ hohe hydrolytische Beständigkeit besitzen. Mit geringer Partikelgröße und mit einer großen Oberfläche zeigt sich jedoch eine drastische Reaktivitätserhöhung, woraus durch den nachfolgend beschriebenen Ionenaustausch entzündungshemmende und wundheilende Wirkung auftritt.

Bei den erfindungsgemäßen Glaspulvern werden durch Reaktionen an der Oberfläche des Glases Alkalien des Glases durch H^+ -Ionen des wäßrigen Mediums ausgetauscht. Die entzündungshemmende und wundheilende Wirkung beruht unter anderem auf einer Freisetzung von Ionen sowie auf Oberflächeneffekten der Partikel wie z. B. der Oberflächenladung sowie der antimikrobiellen Wirkung der Glaspulver auf Keime.

Glaspulver mit ionenaustauschbaren Gläsern gemäß der Erfindung wirken in wäßrigen Medien entzündungshemmend und wundheilend durch Ionenaustausch zwischen einem Metallion, wie beispielsweise einem Alkali- oder Erdalkalimetallion und den H^+ -Ionen der wäßrigen Lösung sowie durch ionenbedingte Beeinträchtigung des Zellwachstums (osmotischer Druck, Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen der Zellen). Die gemahlene Glaspulver mit Teilchen geringer Partikelgröße und großer Oberfläche zeigen eine drastische Reaktivitätserhöhung, woraus, durch den schon beschriebenen Ionenaustausch, eine starke entzündungshemmende und wundheilende Wirkung resultiert. Grund hierfür ist der Austausch von Ionen, die eine entzündungshemmende Wirkung besitzen können, bspw. von Kalium. Die entzündungshemmende Wirkung der Glaspulver ist für den Fachmann überraschend, da die Glaszusammensetzungen im ungemahlenden Zustand weitgehend inert sind. Durch das Aufmahlen einer derartigen weitgehend inerten Zusammensetzung kann man erreichen, dass im aufgemahlenden Glaspulver Ionen wie bspw. K freigesetzt werden, die eine entzündungshemmende Wirkung auf die Epidermis haben. Derartige entzündungshemmenden Eigenschaften hat man im Stand der Technik stets Pulvern aus reaktiven Gläsern mit einem Phosphoranteil größer 1 Gew-% zugeschrieben, da man für die bioaktive und entzündshemmende Wirkung stets die Ausbildung von Hydroxyl-Apatit-Schichten als notwendig angesehen hat.

Mit Hilfe von Mahlprozessen können die Glaszusammensetzungen zu Glaspulver mit Partikelgrößen $< 100 \mu m$ gemahlen werden. Als zweckmäßig haben sich Partikelgrößen $< 50 \mu m$ bzw. $20 \mu m$ erwiesen. Besonders geeignet sind Partikelgrößen $< 10 \mu m$ sowie kleiner $5 \mu m$. Als ganz besonders geeignet haben sich Partikelgrößen $< 2 \mu m$ herausgestellt.

Der Mahlprozeß kann sowohl trocken als auch mit wäßrigen und nichtwäßrigen Mahlmedien durchgeführt werden.

Mischungen verschiedener Glaspulver aus dem Zusammensetzungsbereich mit unterschiedlichen Zusammensetzungen und Korngrößen sind möglich, um bestimmte Effekte zu kombinieren.

Je nach Partikelgröße, Konzentration und der Zusammensetzung des Pulvers werden pH-Werte von bis zu 13 erreicht.

Mischungen von Glaspulvern mit unterschiedlichen Zusammensetzungen und Korngrößen können zur Einstellung spezieller Eigenschaften der einzelnen Glaspulver synergistisch kombiniert werden. So ist es beispielsweise möglich, die entzündungshemmende und wundheilende Wirkung des Glaspulvers durch die Partikelgröße zu steuern.

Das Glas des Glaspulvers enthält SiO_2 als Netzbildner, bevorzugt zwischen 35 bis 80 Gew.-%. Bei niedrigen Konzentrationen nimmt die hydrolytische Beständigkeit stark ab, so daß das Mahlen in wäßrigen Medien nicht mehr ohne signifikante Auflösung des Glases gewährleistet ist.

Na_2O wird als Flußmittel beim Schmelzen des Glases eingesetzt. Bei Konzentrationen kleiner 5 % wird das Schmelzverhalten negativ beeinflusst. Außerdem wirkt der notwendige Mechanismus des Ionenaustausches nicht mehr hinreichend, um eine entzündungshemmende und wundheilende Wirkung zu erzielen. Bei höheren Na_2O -Konzentrationen als 30 Gew.-% ist eine Verschlechterung der chemischen Resistenz bzw. hydrolytischen Beständigkeit, insbesondere in Verbindung einer Abnahme des SiO_2 -Anteils, zu beobachten.

Alkali- und Erdalkalioxide können insbesondere hinzugesetzt werden, um den Ionenaustausch zu erhöhen und so die entzündungshemmende und wundheilende Wirkung zu verstärken.

Die Menge an Al_2O_3 kann zur Erhöhung der chemischen Beständigkeit der Kristallisationsstabilität sowie der Steuerung der antimikrobiellen Wirkung bis zu maximal 8 Gew.-% hinzugegeben werden.

B_2O_3 wirkt als Netzbildner und kann auch der Steuerung der entzündungshemmenden und wundheilenden Wirkung dienen.

ZnO ist eine wesentliche Komponente für die Heißformgebungseigenschaften des Glases. Es verbessert die Kristallisationsstabilität und erhöht die Oberflächenspannung. Außerdem kann es den entzündungshemmenden und wundheilenden Effekt unterstützen. Bei geringen SiO_2 -Gehalten erhöht es die Kristallisationsstabilität. Zur Erzielung einer entzündungshemmenden und wundheilenden Wirkung können bis zu 8 Gew.-% ZnO enthalten sein. Eine bevorzugte Ausführung enthält < 4 Gew.-% ZnO oder < 2 Gew.-%. Ausführungen mit < 1 Gew.-% oder 0,5 Gew.-% bzw. < 0,1 Gew.-% sind besonders bevorzugt.

Um die entzündungshemmende und wundheilende Wirkung des Grundglases zu verstärken können AgO , CuO als wirkende Zusätze zugegeben werden.

Das erfindungsgemäße Glas ruft keine hautirritierenden Wirkungen hervor.

Durch eine Kombination der pH-Wirkung und der Ag, Cu oder Zn-Abgabe kann eine erheblichen Steigerung der entzündungshemmenden und wundheilenden Wirkung sowie der zusätzlichen antimikrobiellen Wirkung erzielt werden, die über die Summe der Einzelwirkungen deutlich hinausgeht. Die in das Produkt freigesetzte Konzentration von Ag, Cu, Zn-Ionen kann hierbei deutlich unter 1 ppm liegen.

Die Einbringung des Ag, Cu, Zn kann hierbei entweder bereits bei der Schmelze durch entsprechende Salze erfolgen oder aber durch Ionenaustausch des Glases nach der Schmelze.

Zur Erzielung von Farbwirkungen können den Gläsern einzelne oder auch mehrere farbgebende Komponenten wie z.B. Fe_2O_3 , CoO , CuO , V_2O_5 , Cr_2O_5 in einer Gesamtkonzentration kleiner 4 Gew.-%, vorzugsweise kleiner 1 Gew.-% zugesetzt werden.

Glaspulver mit innerhalb des beanspruchten Zusammensetzungsbereiches liegenden Gläser erfüllen alle Anforderungen bezüglich eines Einsatzes in den Bereichen Papierhygiene, Kosmetik, Farben, Lacken, Putzen, Medizinprodukten, kosmetischen Anwendungen, Nahrungsmittelzusatz sowie Verwendung in Deoprodukten, Anti-Transpiranten sowie in Produkten zur Behandlung von Hautirritationen, akuten und chronischen Wunden.

Eine Eigenschaft des Glaspulvers, ist die überraschenderweise nachgewiesene Hautverträglichkeit, die auch bei hohen Konzentrationen mit hohen pH-Werten gegeben ist.

Das Glaspulver kann in jeder geeigneten Form eingesetzt werden. Mischungen unterschiedlicher Glaspulver aus dem Zusammensetzungsbereich mit unterschiedlichen Zusammensetzungen sind ebenfalls möglich. Die Mischung mit anderen Glaspulvern ist ebenfalls möglich, um bestimmte Effekte zu kombinieren.

Komponenten wie Fluor können je nach Anwendungsgebiet dem Glas bis zu Konzentrationen von in Summe 5 Gew.-% zugesetzt werden.

Das in dieser Erfindung beschriebene Glas aus dem das erfindungsgemäße Glaspulver durch Mahlen erhalten wird, ist nicht oder schwer wasserlöslich. Das Glaspulver wirkt in erster Linie durch Ionenaustausch bzw. Ionenabgabe, was mit einer Oberflächenreaktion, pH-Erhöhung und Metallionen-Freisetzung verbunden ist.

Überraschenderweise zeigen die Glaspulver gemäß der Erfindung einen höheren entzündungshemmenden und wundheilenden Effekt als die Gruppe der bioaktiven Gläser, die im Stand der Technik beschrieben wurden, oder Glaspulvern, die aus derartigen Gläsern hergestellt wurden.

Die Erfindung soll nachfolgend anhand der Ausführungsbeispiele und Figuren beschrieben werden.

Es zeigen:

Figur 1 die Regeneration der Barrierefunktion der Epidermis nach Vorschädigung.

Ausführungsbeispiele

Aus den Rohstoffen wurde das Glas in einem Kieselglas-Tiegel erschmolzen, das anschließend zu Ribbons verarbeitet wurde. Die Ribbons wurden mittels Trockenmahlung zu Pulver mit einer Partikelgröße $d_{50} = 4 \mu\text{m}$ weiterverarbeitet.

In Tabelle 2 werden die Zusammensetzungen und Eigenschaften von Gläsern angegeben, die zu den erfindungsgemäßen Glaspulvern gemahlen werden können. Die Zusammensetzungen beziehen sich auf Synthesewerte in Gew.-% auf Oxidbasis.

Tabelle 1:

	V.1	V.2	V.3
SiO ₂	45,0	58,2	35,0
Al ₂ O ₃			
CaO	24,5	32,6	29,5
MgO			
Fe ₂ O ₃			
Na ₂ O	24,5		29,5
K ₂ O			
P ₂ O ₅	6,0	9,2	6,0

Tabelle 2:

	Ausführungs- beispiel 1	Ausführungs- beispiel 2	Ausführungs- beispiel 3	Ausführungs- beispiel 4	Ausführungs- beispiel 5	Ausführungs- beispiel 6	Ausführungs- beispiel 7
SiO ₂	71,2	45,0	72,0	60,0	48,0	45,0	45,0
B ₂ O ₃							10,0
Al ₂ O ₃	0,35						
P ₂ O ₅						1,0	
CaO	9,9	24,5	9,6	20,0	20,0	27,5	25,0
MgO	4,2		4,0		10,0		
Fe ₂ O ₃	0,1						
Li ₂ O					2,0		
Na ₂ O	14,2	30,5	14,4	20,0	10,0	27,5	15,0
K ₂ O	0,05				10,0		5,0

In Tabelle 1 sind Vergleichsbeispiele bioaktiver Gläser V1, V2 sowie V3 gezeigt.

Tabelle 2 zeigt Ausführungsbeispiele A1 bis A7.

Besonders einfach herzustellen und großtechnisch verfügbar, da in

größtechnischen Anlagen erschmelzbar sind Gläser, die die nachfolgenden Komponenten umfassen, wobei die Angaben in Gew-% auf Oxidbasis bezogen sind:

SiO₂: 68 – 75 Gew-%, Na₂O: 10 – 20 Gew-%, Al₂O₃: 0-3 Gew-%, CaO: 5-15 Gew-%, MgO: 0-10 Gew-%. Derartige Gläser zeigen nach dem Aufmahlen eine entzündungshemmende und wundheilende Wirkung. Dies ist für den Fachmann überraschend, da Gläser mit einem Phosphoranteil kleiner 1 Gew-% bezogen auf Oxidbasis, beispielsweise Kalk-Natron-Gläser als Glas weitgehend inaktiv sind. Eine entzündungshemmende Wirkung wurde lediglich phosphorhaltigen Gläsern mit einem Phosphoranteil > 1 Gew-% zugeschrieben, da diese Gläser als sehr reaktiv gelten.

Alle Gläser, insbesondere die geeigneten Gläser in oben angegebener Zusammensetzung können Spurenelemente und/oder übliche Läutermittel in üblichen Mengen aufweisen. Spurenelemente sind beispielsweise im Glas enthaltene Verunreinigungen wie Fe₂O₃ oder K₂O; übliche Läutermittel As₂O₃, Sb₂O₃.

Die den bioaktiven Gläsern überlegene entzündungshemmende und wundheilende Wirkung zeigen Studien an Mäusen. Es wurden Versuche mit je einer Maus an drei Meßpunkten durchgeführt. Die als Glaspulver untersuchten Wirksubstanzen A.1, V.1, V.2 und V.3 wurden einer Menge von 10 Gew.-% in einer DAC-Basiscreme appliziert. Zum Vergleich mit den mit einer Wirksubstanz versehenen DAC-Creme wurde auch eine DAC-Basiscreme ohne Wirkstoff appliziert.

In Figur 1 ist der zeitliche Verlauf der Reparatur einer oberflächlichen Wunde, d.h. die Regeneration der Barrierefunktion der Epidermis, gemessen über den transepidermalen Wasserverlust, gezeigt. Die oberflächliche Wunde wurde durch eine Vorschädigung mit Tape-Stripping erhalten. Unter Tape-Stripping versteht man die Schädigung der obersten Hautschichten durch das Aufbringen und Abziehen von Klebestreifen.

In Figur 1 ist erkennbar, daß die Regeneration der Barrierefunktion der Haut nach 24 Stunden bei einem Glaspulver mit erfindungsgemäßer Glaszusammensetzung ca. 10 % besser ist als mit dem bioaktiven Glaspulver V.1. Die bioaktiven Glaspulver V.2 und V.3 sowie die DAC-Creme ohne Wirkstoff als Vergleichsproben zeigen eine noch deutlich geringere Regeneration der Barrierefunktion. Die Vergleichsversuche zeigen deutlich die den bioaktiven Glaspulvern überlegene entzündungshemmende, wundheilende Wirkung der erfindungsgemäßen Glaspulver mit den angegebenen Glaszusammensetzung. Des weiteren weisen die Glaspulver gemäß der Erfindung auch eine antimikrobielle Wirkung auf. Diese ist nach Europ. Pharmakopoe (3. Auflage) für das Ausführungsbeispiel A1 mit einer Korngröße d 50 von 4 µm in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3:

	E.coli	P. aeruginosa	S. aureus	C. albicans	A. niger
Start	290000	270000	250000	300000	250000
2 Tage	900	1800	800	< 100	2000
7 Tage	< 100	200	< 100	0	2000
14 Tage	0	0	0	0	0
21 Tage	0	0	0	0	0
28 Tage	0	0	0	0	0

Die entzündungshemmend und wundheilend wirkenden Glaspulver können als Nahrungsmittelzusatz, in kosmetischen Produkten und Deoprodukten, insbesondere zur Reduzierung von Hautirritationen, aber nicht beschränkt darauf, in Medizinprodukten, insbesondere Produkten zur Wundversorgung und –behandlung, Kunststoffen und Polymeren, Papierhygiene, in Farben, Lacken sowie in Reinigungsmitteln angewandt werden.

Patentansprüche

1. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver, wobei das Glas des Glaspulvers die nachfolgenden Komponenten in Gew-% auf Oxidbasis umfaßt:
20 - 80 Gew.-% SiO_2
0 - 40 Gew.-% Na_2O
0 - 40 Gew.-% K_2O
0 - 40 Gew.-% Li_2O
0 - 40 Gew.-% CaO
0 - 40 Gew.-% MgO
0 - 40 Gew.-% Al_2O_3
0 - 1 Gew.-% P_2O_5
0 - 40 Gew.-% B_2O_3
0 - 10 Gew.-% ZnO
und gegebenenfalls Spurenelementen und/oder übliche Läutermittel in üblichen Mengen,
wobei die Summe $\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} + \text{Li}_2\text{O} + \text{CaO} + \text{MgO}$ 15 bis 80 Gew.-% beträgt.
2. Entzündungshemmendes und wundheilend wirkendes Glaspulver, nach Anspruch 1, wobei die Summe $\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} + \text{Li}_2\text{O}$ 5 bis 50 Gew.-% beträgt.
3. Entzündungshemmendes und wundheilend wirkendes Glaspulver, nach Anspruch 1, wobei die Summe $\text{CaO} + \text{MgO}$ 5 bis 50 Gew.-% beträgt.
4. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver gemäß Anspruch, wobei das Glas des Glaspulvers die nachfolgenden Komponenten in Gew-% auf Oxidbasis umfaßt:

68 - 75 Gew.-% SiO_2

10 - 20 Gew.-% Na_2O

5 - 15 Gew.-% CaO

0 - 10 Gew.-% MgO

0 - 3 Gew.-% Al_2O_3

und gegebenenfalls Spurenelementen und/oder übliche Läutermittel in üblichen Mengen.

5. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Glas des Glaspulvers desweiteren 0 - 30 Gew.-% XF_y , wobei X Li, Na, K, Be, Mg, Ca sein kann und $y=1$ oder $y=2$, umfaßt.

6. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Glas des Glaspulvers des weiteren 0 - 10 Gew.-% XJ_y , wobei X Li, Na, K, Be, Mg, Ca sein kann und $y=1$ oder $y=2$ umfaßt.

7. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver, wobei das Glas des Glaspulvers die nachfolgenden Komponenten umfaßt:

20 - 80 Gew.-% SiO_2

0 - 30 Gew.-% Na_2O

0 - 30 Gew.-% K_2O

0 - 30 Gew.-% CaO

0 - 30 Gew.-% MgO

0 - 30 Gew.-% Al_2O_3

0 - 1 Gew.-% P_2O_5

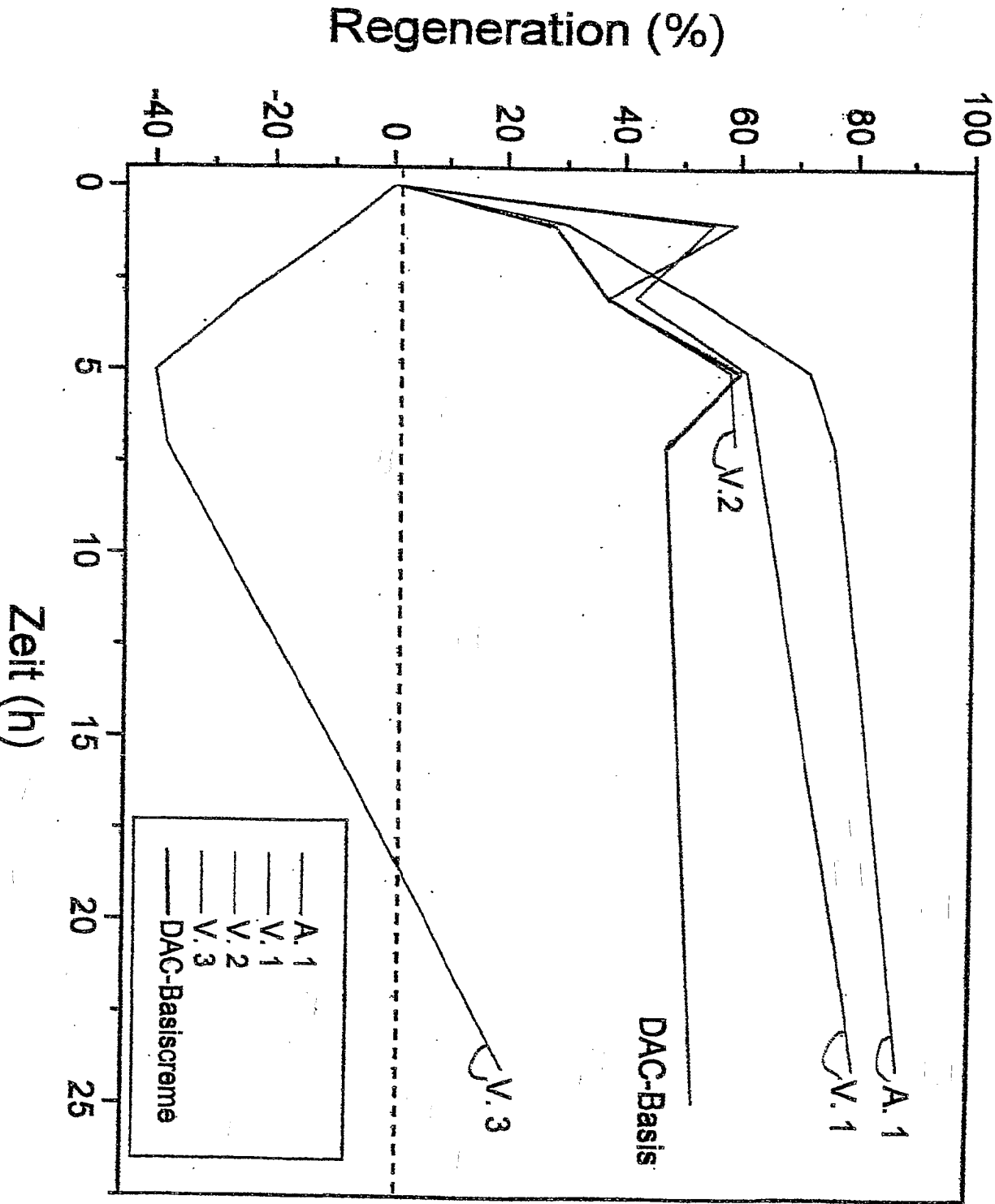
0 - 40 Gew.-% B_2O_3 .

und gegebenenfalls Spurenelemente und/oder übliche Läutermittel in üblichen Mengen.

8. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet, daß das Glas des Glaspulvers des weiteren Schwermetallionen, ausgewählt aus der Klasse der nachfolgenden Elemente:
Ag, Cu, Zn
umfaßt.
9. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Glas des Glaspulvers frei von Schwermetallen ist, insbesondere kein Ag, Cu, Zn enthält.
10. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe der Glaspartikel im Mittel $< 20 \mu\text{m}$ ist.
11. Entzündungshemmendes und wundheilendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe der Partikel des Glaspulvers im Mittel $< 10 \mu\text{m}$ ist.
12. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe der Glaspartikel $< 5 \mu\text{m}$ ist.
13. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe der Glaspartikel des Glaspulvers im Mittel $< 1 \mu\text{m}$ ist.
14. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in Kosmetikprodukten.

15. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in Deodorantprodukten.
16. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in medizinischen Produkten und Präparaten.
17. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Silicat-Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in Kunststoffen und Polymeren.
18. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung im Bereich der Papierhygiene.
19. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in Nahrungsmitteln.
20. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in Reinigungsmitteln.
21. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in Anti-Transpiranten.
22. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in Farben und Lacken.
23. Entzündungshemmend und wundheilend wirkendes Glaspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in Produkten zur Behandlung von Hautirritationen, akuten und chronischen Wunden.

FIG 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/09220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C03C3/076 C03C3/095 C03C12/00 C03C4/00 C03C3/11 C03C3/062		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C03C A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, COMPENDEX		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 76486 A (COLEMAN NICHOLA J ; HENCH LARRY L (GB); BELLANTONE MARIA (GB); USBI) 21 December 2000 (2000-12-21) claims ---	1-23
X	JP 07 025635 A (NIPPON GLASS FIBER CO LTD; OTHERS: 01) 27 January 1995 (1995-01-27) paragraph '0012! - paragraph '0014! ---	1-23
X	EP 0 425 927 A (BAYER AG) 8 May 1991 (1991-05-08) claim 1 ---	1
X	WO 96 21628 A (BRINK MARIA ; KARLSSON KAJ (FI); YLI-URPO ANTTI (FI)) 18 July 1996 (1996-07-18) claims ---	1
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*&* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">27 December 2002</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">08/01/2003</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Reedijk, A</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/09220

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 921 105 A (ESMALTES S A) 9 June 1999 (1999-06-09) claim 1	1-3, 5-23
A	----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 13, 30 November 1999 (1999-11-30) & JP 11 228173 A (NIPPON ELECTRIC GLASS CO LTD), 24 August 1999 (1999-08-24) abstract	1-23
A	----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 369 (C-0868), 18 September 1991 (1991-09-18) & JP 03 146436 A (U H I SYST KK), 21 June 1991 (1991-06-21) abstract	5, 6
A	----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 13, 30 November 1999 (1999-11-30) & JP 11 209143 A (ISHIZUKA GLASS CO LTD), 3 August 1999 (1999-08-03) abstract	8, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09220

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0076486	A	21-12-2000	AU 5485200 A EP 1196150 A1 WO 0076486 A1 US 6482444 B1	02-01-2001 17-04-2002 21-12-2000 19-11-2002
JP 07025635	A	27-01-1995	NONE	
EP 0425927	A	08-05-1991	DE 3936284 A1 DE 59009924 D1 EP 0425927 A1 ES 2081893 T3	02-05-1991 11-01-1996 08-05-1991 16-03-1996
WO 9621628	A	18-07-1996	FI 950147 A AT 205815 T AU 687658 B2 AU 4348596 A CA 2210070 A1 CZ 9702101 A3 DE 69615337 D1 DE 69615337 T2 EP 0802890 A1 ES 2164230 T3 WO 9621628 A1 HU 9801232 A2 JP 10512227 T PL 321182 A1 US 6054400 A	14-07-1996 15-10-2001 26-02-1998 31-07-1996 18-07-1996 17-12-1997 25-10-2001 04-07-2002 29-10-1997 16-02-2002 18-07-1996 28-08-1998 24-11-1998 24-11-1997 25-04-2000
EP 0921105	A	09-06-1999	ES 2142249 A1 AT 203981 T DE 69801305 D1 DE 69801305 T2 DK 921105 T3 EP 0921105 A1 PL 330034 A1 PT 921105 T	01-04-2000 15-08-2001 13-09-2001 08-05-2002 05-11-2001 09-06-1999 07-06-1999 30-01-2002
JP 11228173	A	24-08-1999	NONE	
JP 03146436	A	21-06-1991	JP 2015755 C JP 7014825 B	19-02-1996 22-02-1995
JP 11209143	A	03-08-1999	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09220

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C03C3/076 C03C3/095 C03C12/00 C03C4/00 C03C3/11 C03C3/062		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C03C A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, COMPENDEX		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 76486 A (COLEMAN NICHOLA J ; HENCH LARRY L (GB); BELLANTONE MARIA (GB); USBI) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) Ansprüche	1-23
X	JP 07 025635 A (NIPPON GLASS FIBER CO LTD; OTHERS: 01) 27. Januar 1995 (1995-01-27) Absatz '0012! - Absatz '0014!	1-23
X	EP 0 425 927 A (BAYER AG) 8. Mai 1991 (1991-05-08) Anspruch 1	1
X	WO 96 21628 A (BRINK MARIA ; KARLSSON KAJ (FI); YLI-URPO ANTTI (FI)) 18. Juli 1996 (1996-07-18) Ansprüche	1
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
27. Dezember 2002		08/01/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Reedijk, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/09220

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 921 105 A (ESMALTES S A) 9. Juni 1999 (1999-06-09) Anspruch 1 ---	1-3, 5-23
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 13, 30. November 1999 (1999-11-30) & JP 11 228173 A (NIPPON ELECTRIC GLASS CO LTD), 24. August 1999 (1999-08-24) Zusammenfassung ---	1-23
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 369 (C-0868), 18. September 1991 (1991-09-18) & JP 03 146436 A (U H I SYST KK), 21. Juni 1991 (1991-06-21) Zusammenfassung ---	5, 6
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 13, 30. November 1999 (1999-11-30) & JP 11 209143 A (ISHIZUKA GLASS CO LTD), 3. August 1999 (1999-08-03) Zusammenfassung -----	8, 9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09220

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0076486	A	21-12-2000	AU	5485200 A	02-01-2001
			EP	1196150 A1	17-04-2002
			WO	0076486 A1	21-12-2000
			US	6482444 B1	19-11-2002
JP 07025635	A	27-01-1995	KEINE		
EP 0425927	A	08-05-1991	DE	3936284 A1	02-05-1991
			DE	59009924 D1	11-01-1996
			EP	0425927 A1	08-05-1991
			ES	2081893 T3	16-03-1996
WO 9621628	A	18-07-1996	FI	950147 A	14-07-1996
			AT	205815 T	15-10-2001
			AU	687658 B2	26-02-1998
			AU	4348596 A	31-07-1996
			CA	2210070 A1	18-07-1996
			CZ	9702101 A3	17-12-1997
			DE	69615337 D1	25-10-2001
			DE	69615337 T2	04-07-2002
			EP	0802890 A1	29-10-1997
			ES	2164230 T3	16-02-2002
			WO	9621628 A1	18-07-1996
			HU	9801232 A2	28-08-1998
			JP	10512227 T	24-11-1998
			PL	321182 A1	24-11-1997
			US	6054400 A	25-04-2000
EP 0921105	A	09-06-1999	ES	2142249 A1	01-04-2000
			AT	203981 T	15-08-2001
			DE	69801305 D1	13-09-2001
			DE	69801305 T2	08-05-2002
			DK	921105 T3	05-11-2001
			EP	0921105 A1	09-06-1999
			PL	330034 A1	07-06-1999
			PT	921105 T	30-01-2002
JP 11228173	A	24-08-1999	KEINE		
JP 03146436	A	21-06-1991	JP	2015755 C	19-02-1996
			JP	7014825 B	22-02-1995
JP 11209143	A	03-08-1999	KEINE		